

Niveles séricos de IgG., IgM., C³, transferrina y haptoglobina en glomerulonefritis aguda, crónica y síndrome nefrótico en la infancia

DRES.: GALLETTI A.*, MELENDEZ M.**, PUGA F.***, SORENSEN R.****.

INTRODUCCIÓN. Los métodos más sensibles de control de las afecciones renales son difíciles de efectuar y muchas veces, como sucede con la biopsia renal, no se pueden realizar con la frecuencia deseada. Numerosas proteínas séricas experimentan variaciones según el tipo de afección renal, ya sea por ser proteínas que participan en procesos inmunológicos (Inmunoglobulinas y Complemento) o por ser proteínas cuyos niveles se alteran al dañarse el mecanismo de filtración glomerular y/o de reabsorción tubular. En el caso de las Inmunoglobulinas (Igs) y del complemento (C) sus variaciones pueden estar condicionadas por ambos fenómenos. Por ej. la IgG en la nefritis se encuentra elevada en el suero como reflejo de una respuesta inmune humoral. Por otra parte, sus niveles pueden descender sensiblemente en las nefrosis en que se pierde en gran cantidad por la orina.

El objeto de este trabajo es presentar nuestras experiencias en las determinaciones seriadas del tercer factor del complemento (C³), IgG, IgM, transferrina (Tr) y haptoglobina (Hp) séricos en diversas nefropatías infantiles: el C³ fundamentalmente como índice de actividad inmunológica, las Igs y Tr fundamentalmente como indicadores de alteración de los mecanismos de filtración renal.

MATERIAL Y MÉTODO. Se estudian 185 pacientes en edad escolar y preescolar afectados de diversas nefropatías controladas en el Departamento de Nefrología del Hospital Luis Calvo Mackenna desde Mayo 1969 a Agosto 1972. (Cuadro Nº 1). El diagnóstico de nefritis crónica en 11 casos fue corroborado por biopsia renal. Los sín-

dromes nefróticos se consideraron activos cuando presentaban proteinurias sobre 0,50 grs. en 24 horas o más de 1 gr. %.

Las determinaciones de proteínas séricas se realizaron de acuerdo al método de inmunodifusión radial según Mancini, usando antisueros mono-específicos.

Los valores normales para IgG son de 160±40 U. I. (OMS), para IgM 155± 25 U. I. y para el C³ 150± 50 mgs. %. Los valores de transferrina están expresados en porcentaje respecto a un pool de suero de dadores normales encontrándose valores normales de 100± 20%.

RESULTADOS: Niveles de C³ (figura Nº 1). Destaca el gran número de valores bajos en las primeras muestras tomadas a pacientes con Glomerulonefritis aguda al ingresar al hospital (113 muestras de un total de 130). Tanto en las nefritis crónicas como en las nefrosis se encontraron algunos pacientes con niveles bajos de C³ que serán discutidos en detalle más adelante.

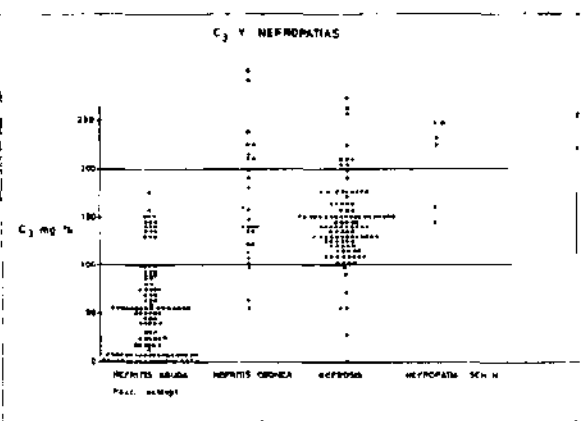


Figura Nº 1.— Niveles del C³ en diversas nefropatías infantiles.

* Médico Residente Becario. Hosp. L. Calvo Mackenna.

** Sección Inmunopatología. Instituto Bacteriológico.

*** Departamento Nefrología. Hosp. L. Calvo Mackenna.

**** Sección Inmunopatología. Instituto Bacteriológico. Unidad Inmunología. Hosp. L. Calvo Mackenna.

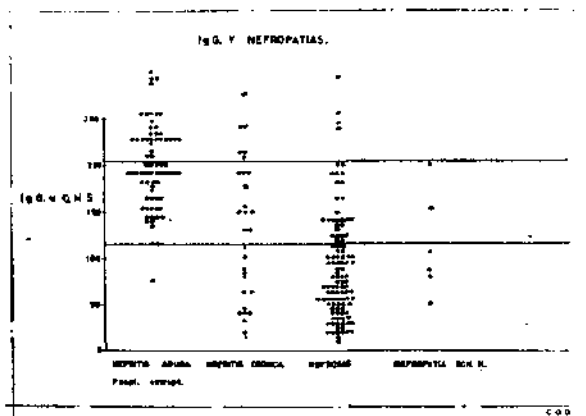


Figura N° 2.— Niveles de IgG. en diversas nefropatías infantiles.

Niveles de IgG (figura N° 2). Al observar los niveles de IgG en nefropatías destaca la gran diferencia entre los valores de las Glomerulonefritis agudas y los niveles encontrados en las nefritis crónicas, nefrosis y nefropatía de la Púrpura anafiláctica. En las nefritis agudas, salvo un caso, todos los valores encontrados a su ingreso son normales o elevados. Por contraste, en el Síndrome Nefrótico los valores están por debajo de lo normal. Al considerar las muestras sólo en fase de actividad (figura N° 5) se observa que estos valores bajos corresponden a la fase activa de la enfermedad. Tanto en la nefritis crónica como nefropatía de la Púrpura anafiláctica se observaron valores elevados, normales y bajos. Los valores bajos correspondieron a aquellos pacientes que evolucionaron con manifestaciones de síndrome nefrótico.

Niveles de IgM (figura N° 3). Hay una gran dispersión de IgM en todas las nefropatías, destacando el gran número de valores elevados en las

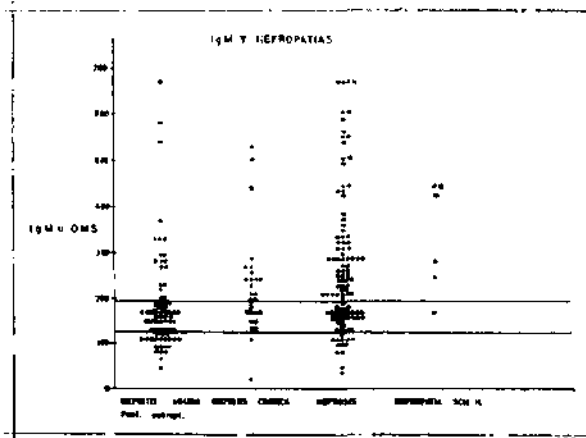


Figura N° 3.— Niveles de IgM en diversas nefropatías infantiles.

nefrosis, valores que corresponden a muestras tomadas en la fase activa de esta enfermedad. (figura N° 5).

Los niveles de transferrina se encuentran muy disminuidos en la fase activa de los síndromes nefróticos. En esta misma fase los niveles de otra proteína, la haptoglobina, de igual peso molecular, pero de distinta forma, se encuentran considerablemente elevados. El aumento de la haptoglobina en esta enfermedad es uno de los responsables del aumento de la alfa dos globulina que se observa en la electroforesis en papel.

El análisis de 130 pacientes con Glomerulonefritis aguda postestreptocócica (figura N° 4) re-

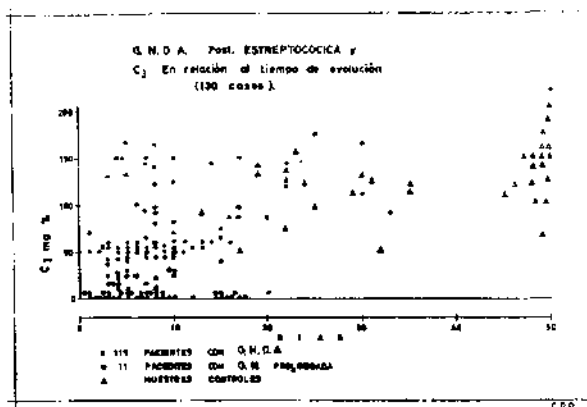


Figura N° 4.— Niveles del C₃ en G. N. A. postestreptocócica en relación al tiempo de evolución.

vela valores bajos de C₃ en los primeros 20 días de enfermedad en la gran mayoría de ellos.

En 17 pacientes los valores fueron normales o elevados al ingresar al hospital (primeros 20 días de evolución). En 9 de estos casos se determinó el título de antiestreptolisinas encontrán-

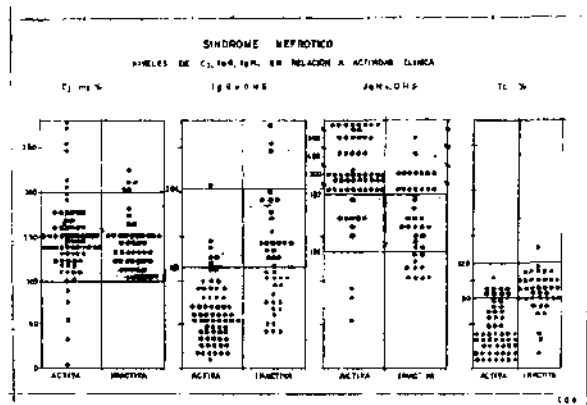


Figura N° 5.— Niveles de C₃, IgG, IgM y Tr. en síndrome nefrótico en relación a actividad clínica.

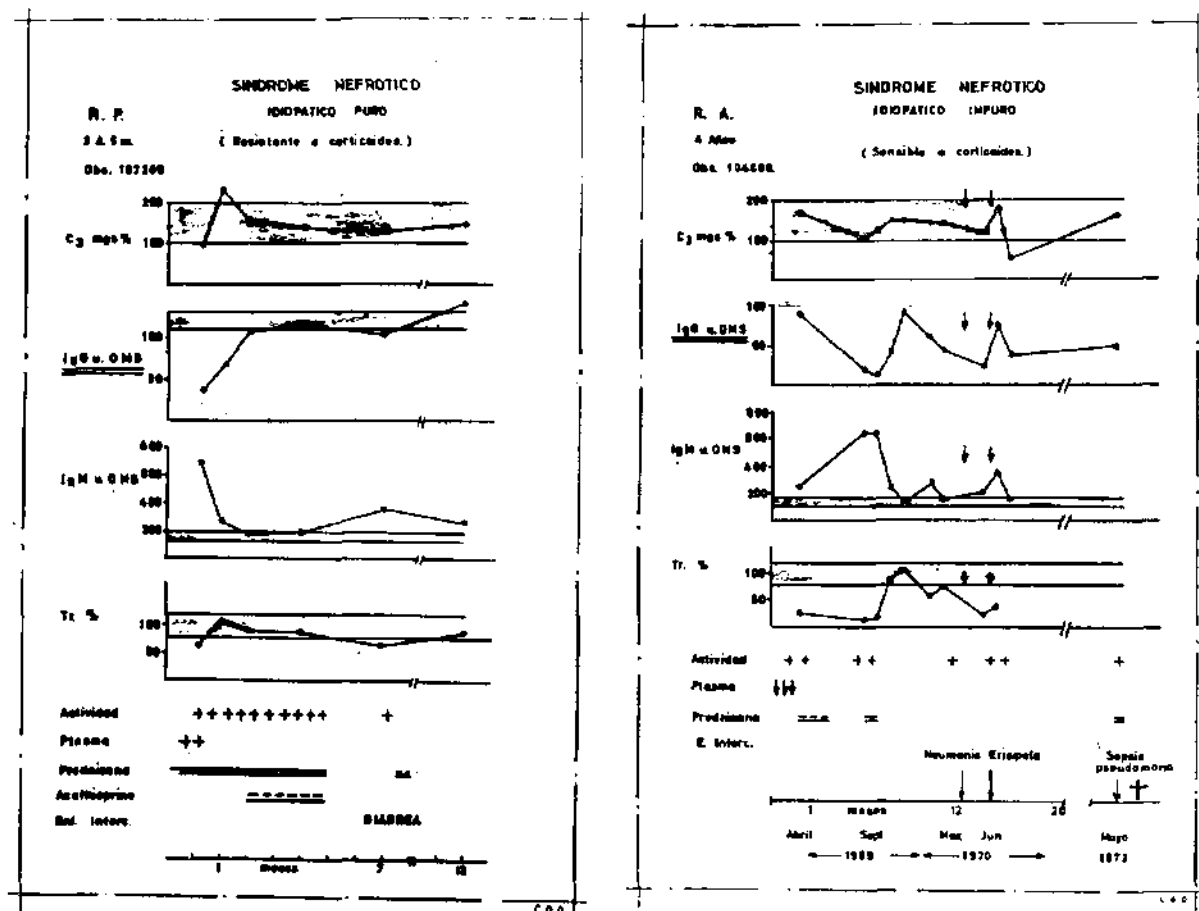


Figura N° 7.— Evolución de dos casos de síndrome nefrótico idiopático.

a una forma de glomerulonefritis crónica difusa de tendencia segmentaria y con repercusión membranosa moderadamente extensa con manifestaciones clínicas e inmunológicas de un síndrome nefrótico: descenso de IgG y Tr, gran elevación de IgM y C³ normal. En su evolución destaca una caída del C³ en la segunda muestra, hecho que después de un período de normalización de los niveles de C³ volvió a repetirse tres años después. En este momento este cuadro ha dejado de ser típico por cuanto si bien persisten los niveles bajos de Tr se ha producido una normalización de los niveles de IgG. Estos hallazgos coinciden con una modificación del cuadro histológico, cuyas características son ahora de tipo membrano-proliferativo con gran depósito de fibrina subendotelial. El segundo caso E. G. es un síndrome nefrótico impuro resistente al corticoides con lesiones histológicas moderadas. Se aprecia que los valores de IgG y Tr permanecieron invariablemente bajos guardando estrecha relación con la mala respuesta a la terapia. Desconocemos el destino de esta paciente, ya que abandonó el tratamiento alcanzando a estar seis meses en nuestro control, pero indudablemente, el pronóstico era malo.

En la figura N° 7 el primer caso corresponde a R. P. portador de un síndrome nefrótico puro con lesiones mínimas, catalogado en un primer momento como resistente a los corticoides por lo cual se trató con azathioprine. En este caso llama la atención que, teniendo también una constelación de valores típicos de nefrosis, la corrección de estos valores se inicia ya en la segunda muestra: caída de IgM y elevación de IgG y Tr. Pensamos que en este caso, que es el único que ha tenido una respuesta favorable al Azathioprine, la mejoría se había iniciado antes del uso de este inmunodepresor. El segundo paciente R. A. corresponde a un síndrome nefrótico idiopático impuro con lesiones mínimas. Los niveles de C³ se mantuvieron dentro de los límites normales, salvo en una oportunidad a continuación de una erisipela intercurrente. En cambio la IgG tuvo niveles iniciales muy cerca del límite normal bajo. Se inició terapia con corticoides con buenos resultados clínicos pero no inmunológicos; al suspenderse la prednisona se produce una severa recaída con: insuficiencia renal aguda, peritonitis primaria y derrame pleural. Se reinicia tratamiento con buena respuesta clínica y mejoría de índices inmunológicos: au-

mento de IgG, descenso de IgM y ascenso de Tr. A pesar de ello dos meses después presenta una recaída precedida en 40 días por una nueva alteración de los análisis inmunológicos. Durante un año y nueve meses se alejó del control reingresando con una recaída que se complica con una sepsis a pseudomona aeruginosa que provoca su fallecimiento. La necropsia reveló nefrosis lipoidea, nefrocalcinosis, derrame pleural y peritonitis purulenta.

En el grupo de pacientes con nefritis crónica, 8 casos presentaron valores normales del C³ durante su evolución y 3 hipocomplementemia. De estos últimos, uno con lesiones membranoproliferativas, falleció a los tres meses de iniciado su control, y el otro con lesiones de glomerulitis membranosa falleció al año seis meses de iniciada la enfermedad. El tercer paciente con lesiones membranoproliferativas con depósitos de fibrina subendotelial se encuentra en control.

Los valores de IgG y IgM no sufrieron alteraciones importantes.

DISCUSIÓN. Los mecanismos inmunológicos de lesión renal han sido comentados en un capítulo anterior (1).

En el grupo de las glomerulonefritis agudas postestreptocócicas, los valores del C³, inicialmente bajos, tienden a un ascenso progresivo, alcanzando, alrededor de la tercera semana, valores normales (2) (3) (4) (5) (6), excepto en 17 casos cuyos valores se mantuvieron siempre dentro de límites normales sin haber diferencias con el resto en su evolución (7). Las explicaciones de la baja del C³ es aún motivo de investigación. La excreción renal no la aclara ya que la excreción es mínima y en la mayoría de los pacientes no pesquizable; para otros sería una disminución en la síntesis (8) o su fijación en los tejidos (9). Actualmente se acepta que la principal causa de su disminución es una captación específica de C³ por factores presentes en el suero de los pacientes con glomerulonefritis aguda y algunos con glomerulonefritis crónica, y su consecuente inactivación y fragmentación hacia productos de menor peso molecular, en especial un componente, denominado por West, alfa 2 D. (10) (11) (12).

En las nefritis crónicas los valores del C³ se mantuvieron dentro de los valores normales. Sólo tres casos presentaron en su evolución un descenso del C³ en relación a graves lesiones histológicas del tipo membrano-proliferativo, (13) (14) (15) (16) (17) (18).

El estudio serológico nos permitió dos grupos de síndromes nefróticos: el primero, el más numeroso, corresponde a 36 casos con normocomplementemia caracterizado por manifestaciones clínicas y de laboratorio moderadas, mínimos cambios al microscopio de luz y buena respuesta al

corticoídes; el segundo, con sólo tres pacientes se caracterizó por hipocomplementemia, manifestaciones clínicas más intensas que el grupo anterior, lesiones histológicas tipo membranosas o proliferativas y resistencia al tratamiento con corticoídes, (19) (20). Para algunos autores el último grupo constituiría una entidad separada caracterizada por una glomerulonefritis progresiva y fatal a corto plazo (21) (22) (23).

El grupo con nefropatía de la púrpura anafiláctica es pequeño para sacar conclusiones, pero llama la atención que en ningún caso se encontró descenso de C³.

Los niveles de IgG están normales en el grupo de las nefritis agudas y descendidas en el grupo de los síndromes nefróticos, siendo otra relación sérica importante para la orientación diagnóstica, guardando al igual que la transferrina estrecha relación con la evolución y respuesta terapéutica.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se analizan los niveles de Inmunoglobulinas, C³ y Transferrina encontrados en 185 casos de diferentes afecciones renales en la infancia, lo cual nos permite destacar varios hallazgos.

La importancia del C³ como orientación diagnóstica en la etapa aguda de los síndromes nefróticos y sus valores en los casos de síndrome nefrótico guarda estrecha relación con las características histológicas de nefritis membranosa.

La IgG es de gran valor para el diagnóstico diferencial, se encuentra normal o elevada, en tanto en el síndrome nefrótico sus valores son bajos.

La intensidad del descenso de IgG en general estuvo en relación con la intensidad del ascenso de IgM, y se correlacionó bien con la actividad de la enfermedad.

La normalización de los valores de Transferrina estuvo en relación con la buena respuesta terapéutica.

La determinación seriada de éstas indica que es de fácil realización y de gran utilidad en el manejo terapéutico de esta afección.

SUMMARY

The serum levels of IgG, IgM, C³ and Transferrin were analyzed in 185 patients with different nephropathies.

C³ is severely diminished in acute glomerulonephritis and this contributes to establish the diagnosis. In cases of chronic glomerulonephritis, low levels of C³ are related to membranoproliferative nephritis.

The levels of IgG are useful to differentiate nephritis from the nephrotic syndrome since IgG is found

normal or elevated in nephritis, but low in nephrosis. In this later syndrome, descenses of IgG were related both to activity of the disease and, frequently, to elevation of IgG levels.

Transferrine was found low in the active phase of nephrosis; normalization of transferrine levels correlated well with remission of the disease.

The frequent determination of these levels is easy to perform, and of great help to control the course of nephropaties.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— *Galletti A., Sørensen R.* Mecanismos inmunológicos en lesiones renales. Comunicación Personal.
- 2.— *Fischel E., and Gajdusek C.* Serum complement in Acute glomerulonephritis and other Renal Diseases. *Amer. J. Med.* 12: 190, 1952.
- 3.— *West C. D., Northway J., Davis J.* Serum levels of Bic globulin, a component in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions. *J. Clin. Invest.* 43: 1507, 1964.
- 4.— *Gotoff S., Isaacs E., Muehrcke R. and Smith R.* Serum Bic globulin in glomerulonephritis and SLE. *Ann. Int. Med.* 71: 327, 1969.
- 5.— *Lange K., Wasserman and Slobody L. B.* The significance of serum complement levels for the diagnosis and prognosis of acute and subacute glomerulonephritis and SLE. *Ann. Intern. Med.* 53: 636, 1960.
- 6.— *Killet C. E. and Thompson J. G.* Complementary activity of the blood serum in nephritis. *J. Path. Bact.* 48: 519, 1939.
- 7.— *Stufe F., Mc Adams J., Mc Emery and West C.* A comparison of normocomplementemic and hypocomplementemic patients with acute poststreptococcal nephritis. *Pediatric Research.* 6: 330, 1972.
- 8.— *Alper C. A., Levin A. S. and Rosen F. S.* Bic globulin metabolism in glomerulonephritis *Science* 153: 180, 1966.
- 9.— *Michael A., Westberg G., Fish A. and Vernier R.* Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia. *The J. Exp. Med.* 134: 208, 1971.
- 10.— *Valloia E. H., Forristel J., Spitzer R., Davis N. C. and West C. D.* Continun C³ breakdown after bilateral nephrectomy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 50: 552, 1972.
- 11.— *West C. D., Winter S., Forristel J., Mc Conville and Davis N. C.* Evidence for in vivo breakdown of Bic globulin in hipocomplementemic glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 46: 539, 1967.
- 12.— *Pickering R., Gewurz H. and Good R. A.* Complement inactivation by serum from patients with acute and hypocomplementemic chronic glomerulonephritis. *J. Lab. Clin. Med.* 72: 298, 1968.
- 13.— *West C. D., Mc Adams J., Mc Conville J. M., Davis M. C. and Holland.* Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent glomerulonephritis clinical and pathological characteristic. *J. Pediat.* 67: 1089, 1965.
- 14.— *Bacani R. A., Velásquez F., Kanter A. et Al.* Rapidly progresive glomerulonephritis. *Ann. Intern. Med.* 69: 463, 1968.
- 15.— *Herdman R. C., Pickering R. J., Michael A. F. et al.* Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity. *Medicine.* 49: 2007, 1970.
- 16.— *Thompson A. A.* IgG 3 levels in patients with chronic membranoproliferative glomerulonephritis. *Britist Med. J.* 1: 282, 1972.
- 17.— *Mandalenakis N., Mendoza N., Pirani C. and Pollak.* Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Medicine.* 50: 319, 1971.
- 18.— *Freedman P., Peters J. and Kark.* Localization of gammaglobulin in the diseases Kidney, *Arch. Intern. Med.* 105: 524, 1960.
- 19.— *Drummond K. N., Michael A. et al.* The nephritic syndrome of childhood. Immunologic, Clinical and pathological correlations. *J. Clin. Invest.* 45: 620, 1966.
- 20.— *Cameron J. S., Glasgow E. F. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. *Brit. Med. J.* 4: 7, 1970.
- 21.— *Gotoff S. P., Fellers F. et al.* The bic globulin in childhood nephrotic syndrome. *N. Eng. J. Med.* 273: 524, 1965.
- 22.— *Ellis H. A. and Walton.* Variations in serum complement in the nephrotic syndrome and other forms of renal disease. *Imm.* 1: 234, 1951.
- 23.— *Davis R. A. and Didey C. M.* Serum Complement levels in the nephrotic syndrome. *A. M. A. J. Dis. child.* 86: 640, 1953.